

FL

DialogWeb

Guided Search | new search | favorites | settings | order | cost | logoff | help

Targeted Search

Records for: *Patents* | save as alert... | save strategy only...

Output | Format: Full Record | Output as: Browser | display/send

Modify | select all | none | back to search | back to picklist

Records 1 of 2 In full Format

 1.

1/19/1 (Item 1 from file: 351) DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2003 Thomson
Derwent. All rts. reserv.

001421077

WPI Acc No: 1975-70804W/197543

**Manufacture of granules - by coating a powder with a fusible
substance in a fluidising mixer**

Patent Assignee: CHEM PHARM KLINGE CO (CHEM)

Number of Countries: 007 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 829449	A	19750915				197543 B
NL 7506615	A	19751208				197552
DE 2426812	A	19760102				197601
JP 51006869	A	19760120				197610
FR 2273584	A	19760206				197613
AT 7504150	A	19770915				197739
GB 1513166	A	19780607				197823

Priority Applications (No Type Date): DE 2426812 A 19740604

Abstract (Basic): BE 829449 A

Granules are prep'd by combining a powdered base with a fusible coating material in a fluidising mixer at below or only slightly above the melting temp. of the coating matl. The powdered base is preferably a pharmaceutically active substance and the granules are suitable for conversion into compressed tablets. The process uses no solvents, is very rapid, and is partic. suitable for temp. sensitive materials since high temp. are not required. the heat being superficial to the particles of coating substance.

Title Terms: MANUFACTURE; GRANULE; COATING; POWDER; FUSE; SUBSTANCE;
FLUIDISE; MIX

Derwent Class: B07; J04; P33

International Patent Class (Additional): A61J-000/00; A61K-009/16;
B01J-002/10; B29B-001/02

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B01B; B04-B01C; B04-C03B; B10-E04D; B12-M11;
J04-A05

Chemical Fragment Codes (M1):

01 V460 D932 H181 H201 H212 H213 H401 H481 J522 N100 M431 M511 M520
M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 R000
M412 M902

02 V321 F541 F710 L721 L722 H121 H401 H481 M240 M640 N100 M431 M510
M522 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043
R000 M413 M902

03 V400 V402 D220 F123 F199 L810 L819 J111 H422 H423 H424 H482 H483
H484 J271 J272 J273 H521 H523 M240 M232 M233 M331 M333 M630 N100
M431 M511 M523 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036

R038 R043 R000 M412 M902
04 V772 V622 V624 V795 V780 V743 H482 H483 H484 H581 H583 H584 H589
M620 N100 M431 M510 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033
R034 R036 R038 R043 R000 M423 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

05 J1 M210 M211 M231 M260 M281 M311 M320 M280 A111 A940 C730 C100 C803
C806 C807 C805 C804 C801 C009 F431 G100 M531 J111 J131 J241 N100
M431 M510 M520 M521 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034
R036 R038 R043 R000 M411 M413 M414 M902
06 H1 H2 J5 M282 M283 M210 M211 M212 M231 M270 M311 M312 M332 M321 M320
M342 M380 M391 D932 H181 H201 H212 H213 H401 H481 J522 N100 M431
M511 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038
R043 R000 M412 M902
07 K0 H1 H4 M282 M210 M231 M240 M311 M312 M332 M321 M342 M340 M370 M392
F541 F710 L721 L722 H121 H401 H481 M640 N100 M431 M510 M522 M530
M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 R000 M413
M902
08 K0 J1 H4 J2 H5 M126 M129 M141 M139 M149 M283 M210 M231 M240 M260
M281 M311 M313 M314 M332 M331 M321 M323 M342 M340 M380 M370 M391
M393 D220 F123 F199 L810 L819 J111 H422 H423 H424 H482 H483 H484
J271 J272 J273 H521 H523 M630 N100 M431 M511 M523 M530 M540 M740
M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 R000 M412 M902
09 H4 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225
M226 M231 M232 M233 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320
H401 H481 M620 N100 M431 M510 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031
R032 R033 R034 R036 R038 R043 R000 M416 M902

Chemical Fragment Codes (M5):

10 S001 S003 S005 S617 S703 S030 S033 S050 S132 S133 S134 S142 S143
S750 S752 S761 S762 U500 U501 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043
M902

Ring Index Numbers: 14077; 70226; 70264

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 16480

(54) Procédé de fabrication de granulés.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **B 01 J 2/10; A 61 K 9/16.**

(22) Date de dépôt 27 mai 1975, à 15 h 45 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 4 juin 1974, n. P 24 26 812.0 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 2-1-1976.**

(71) Déposant : Société dite : **CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK ADOLF KLINGE & CO**, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de : **Gerhard Brundl et Ludwig Grasmuller.**

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : **Cabinet Madeuf, Conseils en brevets.**

La granulation de substances pulvérulentes, en particulier d'agents thérapeutiques, a pour but de mettre ceux-ci sous une forme plus apte à la transformation en comprimés. En général, des granulés sont obtenus en ajoutant à la matière puvérisée, en soumettant celle-ci à une agitation et mélange énergique, un liquide de granulation de manière à permettre aux particules de poudre de s'agglomérer et adhérer entre elles pour former des granules. Le liquide de granulation peut être une solution aqueuse d'une substance soluble dans l'eau, par exemple une solution de sucre, ou bien il peut être constitué par une solution d'un liant soluble dans l'eau, par exemple d'un caoutchouc naturel ou d'un dérivé cellulosique soluble. Au lieu de solutions aqueuses on peut également utiliser des solutions organiques de liquides s'évaporant facilement, en particulier de solutions alcooliques de tels liants, auquel cas il est toujours nécessaire, après la mise en oeuvre et la granulation, d'évaporer le liquide pour obtenir des produits susceptibles d'être mis en oeuvre ultérieurement à sec. Il est également connu d'obtenir des granulés en fixant la substance active pulvérisée sur de petits noyaux neutres. Dans ce cas on fait également appel à un liquide de granulation dans le mélangeur, la poudre à appliquer sur les noyaux étant amenée au fure et à mesure pendant que la solution de granulation est ajoutée. La granulation effectuée à l'aide du liquide de granulation peut être réalisée non seulement au moyen de mélangeurs mécaniques car la matière à granuler peut également être mélangée avec le liquide de granulation dans un lit fluidisé, auquel cas la granulation et le séchage des granules obtenus se réalisent en une seule opération.

Dans la demande de brevet allemand publiée n° 2 127 683 il est déjà décrit un procédé de fabrication de granulés dans lequel un liant pulvérisé, fondant ou se ramollissant à une température acceptable pour le principe actif, est mélangé avec la poudre de principe actif ou avec le mélange en poudre à transformer ultérieurement en comprimés, après quoi le mélange est chauffé dans un lit fluidisé au-delà du point de fusion du liant et est ensuite refroidi, sans interrompre le courant d'air du lit fluidisé, au-dessous du point de fusion du liant. Dans ce procédé on peut utiliser d'une manière appropriée en tant que liants les cires, matières grasses, polyalcoylèneglycols parfaitement tolérés du point de vue physiologique et fondant ou se ramollissant à des

températures comprises entre 40 et 100°C ou encore d'autres substances solides acceptables et susceptibles de fondre à ces températures. Le liant est finement broyé et ajouté à la poudre de principe actif, puis on procède à un chauffage dans un courant
5 d'air.

Suivant la demande de brevet allemand publié n° 2 123 513 dans le cas du procédé de granulation de substances pharmaceutiques pulvérulentes au moyen d'un lit fluidisé, le composant pulvérulent principal du mélange est lié à l'intérieur du lit fluidisé, par
10 agglomération, à un composant de frittage inerte, pulvérulent et plastifié, qui se présente à l'état plastique à une température inférieure à la température critique du composant principal à incorporer. Dans ce procédé connu la matière doit également être chauffée au moyen d'un courant d'air chaud.

15 Or, il s'est à présent avéré de manière surprenante que des granulés peuvent être obtenus très rapidement et de façon simple en permettant à la matière de base en forme de poudre servant à la fabrication du granulé et à une matière d'enrobage thermoplastique ou fusible d'être mises en oeuvre et agglomérées à
20 sec ensemble dans un mélangeur à fluidification à des températures inférieures ou légèrement supérieures seulement au point de fusion de la matière d'enrobage. L'utilisation du mélangeur à fluidification permet, sans apport de chaleur extérieure, de chauffer la matière avec ménagement de telle sorte que d'une manière gé-
25 nérale la température ne s'élève pas au-dessus du point de fusion de la matière d'enrobage et que néanmoins la matière en poudre puisse déjà s'agglomérer pour former des granules. Le procédé de l'invention permet à des matières de base les plus diverses comme par exemple du lactose ou des substances médicamenteuses,
30 y compris en particulier des principes actifs très sensibles à la température, d'être rapidement transformées en granulés qui peuvent alors être utilisés pour la fabrication de comprimés et analogues. Au stade où la matière pulvérisée composée d'une poudre de principe actif et d'une matière d'enrobage pulvérisée
35 fusible est mise en oeuvre dans le mélangeur à fluidification, on obtient, par suite d'un effet d'impact et de l'action de cisaillement produite sur les particules de poudre de la matière d'enrobage, un échauffement superficiel localisé, permettant ainsi aux particules de la matière d'enrobage d'être plastifiées et rendues collantes à leur surface sans qu'il soit nécessaire pour

cela de chauffer l'ensemble du mélange à une température égale ou supérieure au point de fusion de la matière d'enrobage.

Lorsque le mélangeur à fluidification est réalisé sous forme d'appareil fermé il est également possible de travailler
5 sous atmosphère d'un gaz protecteur ou sous vide.

Etant donné que la masse pulvérulente s'agglomère à sec très rapidement dans le mélangeur à fluidification pour former les granules on peut avec un dispositif donné mettre en oeuvre, avec ménagement, des quantités de matière beaucoup plus
10 importantes que celles pouvant être traitées jusqu'à présent par un dispositif mélangeur à lit fluidisé comparable.

En tant que matière d'enrobage thermoplastique ou fusible il convient d'utiliser pour le procédé suivant l'invention en particulier des substances telles que matières grasses, alcools gras, cires, polyalcoylèneglycols physiologiquement tolérés. Dans certains domaines d'application on peut également utiliser, à la place des matières d'enrobage insolubles dans l'eau, des matières thermoplastiques solubles dans l'eau afin que les granulés et, par suite, les comprimés obtenus à partir de ces
15 derniers puissent être plus rapidement dissous.

Comme toute personne spécialisée dans ce domaine peut s'en convaincre, la fabrication de granulés dans un mélangeur à fluidification suivant le principe de la présente invention s'adapte facilement aux conditions particulières requises de la
20 mise en oeuvre du granulé. Des modifications peuvent sans difficulté être apportées par l'addition de substances auxiliaires les plus diverses comme par exemple des substances correctrices de saveur et analogues.

Le procédé proposé suivant l'invention pour la fabrication de granulés est illustré ci-après à l'aide de quelques
30 exemples.

EXEMPLE 1

24,8 g de fluorure de sodium et 1475,2 g d'alcool stéarique sont mélangés pendant 5 mn dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 10, en chauffant le mélange en poudre jusqu'à
35 59°C, et sont ainsi agglomérés en étant comprimés. Après refroidissement, la fraction de granulé constituée par des particules d'un diamètre compris entre 0,6 et 1,25 mm, c'est-à-dire la fraction qui se prête en particulier à la mise sous forme de comprimés, est séparée en faisant passer le produit d'abord par un tamis

présentant une largeur de maille de 1,5 mm et en éliminant ensuite les grains d'un diamètre inférieur à 0,6 mm.

EXEMPLE 2

1200 g d'alcool cétylstéarylique et 200 g de caféine
 5 sont mélangés et tassés dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 10 jusqu'à la température de ramollissement de l'alcool cétylstéarylique (48°C). La fin du processus de granulation peut être reconnue clairement sur l'ampèremètre par un accroissement rapide du courant absorbé par le moteur du mélangeur à fluidification.
 10 L'analyse granulométrique du granulé ainsi obtenu révèle un rendement de 68 % en grains d'une grosseur comprise entre 0,75 et 1,35 mm.

EXEMPLE 3

9750 g d'extrait de marron d'Inde en poudre contenant
 15 18,2 % d'aescine, 145 g de mononitrate d'aneurine, 3510 g d'éther de polyglycol (poids moléculaire 6000), 4167 g de lactose et 470 g de stéarate de magnésium sont granulés à sec à l'état thermostatique dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 75. La durée du processus de mélange est d'environ 5 mn au cours des-
 20 quelles on constate une élévation de la température jusqu'à 75°C. Après refroidissement on procède à un criblage à l'aide d'un tamis présentant une largeur de maille de 1,2 mm. Le granulé est alors prêt à être traité par une pastilleuse et peut être immédiatement mis en forme de comprimés. On constate la répartition granulométrique suivante.
 25

100 à 500 μ 21 %

500 à 800 μ 55 %

800 à 1200 μ 24 %

EXEMPLE 4

30 4000 g d'acide nicotique, 8000 g d'oxy-éthylthéophylline, 4400 g d'extrait de marron d'Inde contenant 18,2 % d'aescine, 2880 g d'éther de polyglycol (poids moléculaire 6000) et 320 g de stéarate de magnésium sont mis en oeuvre comme dans l'exemple 3 de manière à obtenir un granulé pouvant être facilement trans-
 35 formé en comprimés.

EXEMPLE 5

Pour obtenir un granulé destiné à la fabrication de dragées à hormones, 1256 g de sucre en poudre et 200 g d'éther de polyglycol (poids moléculaire 6000) sont mélangés, puis le mé-

lange obtenu est mis en oeuvre pendant environ 15 mn dans un mélangeur à fluidification FM 10, la température s'élevant jusqu'à 65°C. Puis on introduit dans le mélange 15,5 g de sulfate sodique d'oestrone (60,6 %), après quoi la granulation est poursuivie encore pendant 2 mn, le dispositif étant fermé. Les granules d'un diamètre compris entre 0,1 et 1 mm peuvent alors être directement comprimés sous forme de noyaux de dragées.

EXEMPLE 6

7500 g de α -aescine-sodium, 6000 g de lactose, 3500 g d'éther de polyglycol (poids moléculaire 6000) sont introduits dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 75 en vue d'être mis en oeuvre et sont agglomérés pendant 4 mn en chauffant jusqu'à 65°C. Après passage par un tamis d'une largeur de maille de 1 mm on obtient un granulé prêt à être transformé en comprimés. La fraction fine d'un diamètre inférieur à 100 μ est au maximum de 5 %.

EXEMPLE 7

10 000 g d'acide acétylsalicylique très finement divisé (90 % des particules sont d'un diamètre inférieur à 50 μ), 10 000 g de phénacétine très finement divisée (90 % en dessous de 50 μ) 2000 g de codéine pulvérisée, 1200 g d'amidon de maïs, 140 g de laurylosulfate de sodium et 2400 g d'acide stéarique sont mélangés et agglomérés ensemble (quantité totale : 25,74 kg) dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 75 jusqu'à une température d'environ 70°C. Après refroidissement on fait passer le granulé par un tamis dont la largeur de maille est de 1,5 mm. Pour accroître la vitesse de décomposition on ajoute, à l'aide d'un dispositif mélangeur-agitateur à action douce habituellement utilisée dans de tels cas, une phase extérieure constituée par 2,2 g d'amidon de pomme de terre. Le mélange granulé ainsi obtenu peut avec un dosage hautement précis et sans risque d'adhérence ou de formation de croûte être transformé, sous une pression relativement faible, en comprimés durs dans des pastilleuses rotatives à haut rendement.

REVENDEICATION

Procédé pour fabriquer des granulés en mettant en oeuvre à sec un mélange composé d'une matière de base pulvérisée et d'une matière d'enrobage fusible, la mise en oeuvre étant accompagnée d'un échauffement du mélange, caractérisé en ce que le mélange est aggloméré et granulé dans un mélangeur à fluidification à des températures inférieures ou légèrement supérieures seulement au point de fusion de la matière d'enrobage.